

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

PD Dr. med. Urban NOVAK
Klinik für Medizinische Onkologie

Ohne Interessenskonflikt

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

u^b UNIVERSITÄT BERN

SAKK
WE BRING PROGRESS TO CANCER CARE



pharmActuel – Fortbildung für Apotheker
CH-Bern, 24.1.2018


Mit adapt. Dias von C. Renner, M. Gregor, M. Ghielmini, A. Ochsenbein & M. Fey

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

LYMPHOME - EINE HETEROGENE PLETHORA

- Hodgkin-Lymphom
- Diffus grosszelliges Lymphom
- Follikuläres Lymphom
- Chronisch-lymphatische Leukämie
- Mantelzell-Lymphom
- M. Waldenström
- Marginalzonen-Lymphome
- ZNS-Lymphom ~ 1/3 *niedrig maligne*
- Burkitt-Lymphome
- Anaplastisches Lymphom
- Reifzellige T-Zell Lymphome (diverse)
- Mycosis fungoides
- Lymphoblastisches Lymphom / T-ALL
- Diverse Entitäten

~2/3



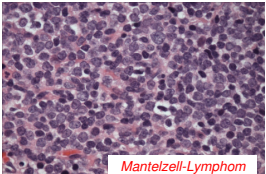
40'000 neue Krebserkrankungen / Jahr
→ davon 1'700 Lymphome (~5 %)

Seltene Erkrankungen:
Mantelzell-Lymphome ca. 80 / Jahr
Hirnymphome ca. 20 / Jahr

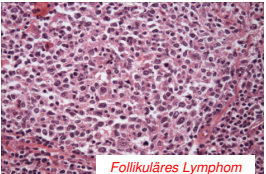
www.nicer.org

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen




Mantelzell-Lymphom

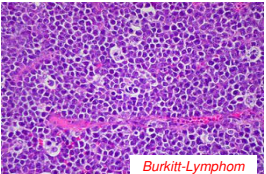


Follikuläres Lymphom

"As is our pathology so is our practice; what the pathologist thinks today the physician does tomorrow"
Sir William Osler, 1909



Diffus-grosszelliges Lymphom



Burkitt-Lymphom

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Was der Onkologe vom Pathologen braucht

...eine Lymphomdiagnose & Klassifikation
welche die Fortschritte in der...

- Molekularbiologie
- Klinischen Epidemiologie berücksichtigt
- & intelligente Beobachtungen integriert

2001 → 2008 → 2017

...und warum?

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Alizadeh, Nature 2000

Molekularbiologie !

4 Lymphomtypen, 6 normale Lymphozytentypen

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

DIAGNOSTISCHE MUTATIONEN SIND DIE AUSNAHME

ORIGINAL ARTICLE

MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia
N Engl J Med 2012;367:826-33.

MYD88 (L265P) Mutationen
M. Waldenström: ~90 %

ORIGINAL ARTICLE

BRAF Mutations in Hairy-Cell Leukemia
N Engl J Med 2011;364:2305-15.

BRAF V600E Mutationen
Haarzell-Leukämien: 100 %

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Lymphome: klinische Präsentation und Management

Heterogene Präsentation (daran denken!)

- Jedes Alter
- Initial oft asymptomatisch, dann meist rasch Symptome je nach Lokalisation durch Organbefall oder -Kompression
Blutbildveränderungen, LDH↑, Hepatosplenomegalie, neurologische Ausfälle
- Leistungsintoleranz
- B-Symptome Nachtschweiss, >10% Gewicht↓ über 6 Monate, Fieber > 38°C

Abklärung Meist durch InternistInnen / HausärztInnen
 Biopsien bzw. Entfernung ganzer LK
 Staging (PET nicht zwingend)
 Hepatitis B & C Serologie (BAG !, Reaktivierungen)
 HIV-Test (PatientInnen fragen)
 Bei Symptomen / nach Rücksprache: Lumbalpunktion

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

KLINIK BEI DIAGNOSE DER CLL

80 % Zufallsbefunde bei Blutuntersuchung, kein entsprechender Verdacht


20 % Diagnose bei Abklärung von Symptomen:

Leistungsknick, Nachtschweiss, Fieber, Gewichtsverlust, Infektionen

Lymphadenopathie, Splenomegalie

Symptomatische Anämie

When I'm feeling sick,
I google my symptoms
and usually find out that
I have cancer.



Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Onkologisches Denken: kurativ vs. palliativ...

Kurativ komplette Eliminierung der Erkrankung
«Nebenwirkungen sekundär»

vs.

Palliativ Spektrum zwischen W & W bis aktive Therapie ohne Anspruch, die Krankheit zu eliminieren
akzeptieren: indolente Lymphome sind inkurabel
«Lebensqualität primär»

→ Follikuläre Lymphome = häufigstes indolentes Lymphom (22%)

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

DAS FOLLIKULÄRE LYMPHOM IST UNHEILBAR, ABER PATIENTINNEN LEBEN HEUTE ~20 JAHRE

Stanford (1300 Patienten)

Median OS
Era 1: 11.0 yrs
Era 2: 11.0 yrs
Era 3: 18.5 yrs
Era 4: Not reached
Overall: 13.6 yrs

P < 0.001

Schweden (2641 Patienten)

Diagnose im Alter < 40 Jahren: 90% nach 10 Jahren immer noch am Leben !

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 10

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

“W + W vs. immediate chemotherapy”

Gesamtüberleben

Patients at risk	0	4	8	12	16	20	24
Chlorambucil	105	60	42	15	2	0	0
Observation	103	65	43	17	0	0	0

Kein Überlebensvorteil durch rasche Therapie *Young 1988; Brice 1997; Ardeshtna, 2003*
 Warten verzögert Nebenwirkungen *HL als Beispiel, Diehl Lancet Oncol 2004*
 ...ohne erhöhtes Risiko für Transformation *Al Tourah JCO, 2008, Ardeshtna, Lancet Oncol 2014*
 Mediane Zeit bis zur Behandlung: 3 Jahre *Ardeshtna Lancet 2003*
 20 % ohne Behandlungsbedarf nach 10 Jahren *Ardeshtna Lancet 2003*

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 11

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

BETREUUNG DES ASYMPTOMATISCHEN CLL-PATIENTEN

Aufklärung über Diagnose und über die sehr variable Prognose

Warum keine Therapie bei Diagnose?

Was der Patient machen kann:

- «gesund leben»
- Impfungen empfehlenswert
- Vorsorge bei ↑ Risiko für Zweitmalignome

Blutbildkontrollen alle 3-6 Monate
 Spezialist → Hausarzt

Dighiero, NEJM 1998

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 12

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

DER HEUTIGE PATIENT IST RASCH INFORMIERT...

lymphome.ch
ho/noho

schweizerische patientenorganisation für lymphombetroffene und angehörige

Seite drucken | [alleseiten](#) | [kontakt](#) | [links](#) | [suche](#) | [sitemap](#) | [home](#) | [D/F/I/E](#)

Medizinischer Beirat

Prof. Dr. med. Andreas Leber
Leber
Onkologisches Institut
Kantonsspital St. Gallen
Mittelschweizerische Universität
Blattenstrasse 26
CH-8032 Leber

Prof. Dr. med. Christoph Reuter
Reuter
Oncologie Zentrum
Sankt Gallen
CH-8032 St. Gallen
Oncologie Zentrum
Waldenstrasse 20
CH-8032 St. Gallen

Dr. med. Stefan Naveid
Leberstrasse 104, Klink. und Poliklin. für Maligne Onkologie
Inselspital St. Gallen
Praxis für Hämatologie/Lymphome
CH-8032 St. Gallen

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 13

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Genetische Veränderungen entstehen durch Reparaturfehler
Einige sind bedeutungslos
Wenn wichtige Prozesse betroffen sind → Beitrag zur Krebsentstehung (*driver*)
→ **Therapeutische Angriffspunkte**

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 14

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

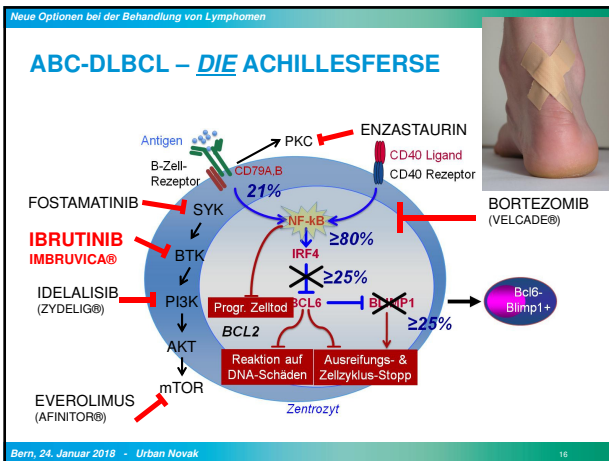
EFFEKT EINES DRIVERS

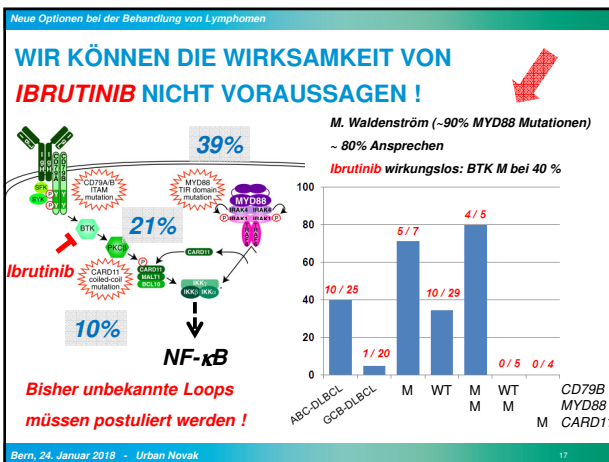
Elektrizitätsnetz des Staates New York

14.08.2003

↓

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 15





Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Genetische Grundlagen für die Immuntherapie

Wie gewisse Lymphome dem Immunsystem entweichen

Challa-Malladi, Cancer Cell 2011
Pasqualucci, Nat Genet 2011
Fangazio, ASH 2014 # 1692
Pasqualucci Cell Reports 2014
Steidl, Nature 2011

Verlust der Antigen-Präsentation durch strukturelle Defekte via...

1. Mutationen/Verlust von CD58 und B2M

>60 % beim diffus-grosszelligen Lymphomen, selten bei anderen Lymphomen

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 18

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Genetische Grundlagen für die Immuntherapie

Warum gewisse Lymphome mit Immuntherapien gut behandelbar sind

Vorhandensein von PD-L1 (~100 %) beim Hodgkin-Lymphom durch

1. **Translokationen und / oder Fusionen des Gens CIITA**
2. **Amplifikationen der chromosomalen Region 9p24**
auch beim primär mediastinalen und Lymphomen in Hoden und Hirn

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 19

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

ANTI-PD-1: WIRKSAM BEI HODGKIN-LYMPHOM

Legend: CR (orange), PR (blue)

Nivolumab, Pembrolizumab, Opdivo®, Keytruda® für HL noch nicht vergütet

HL: Nivolumab for 1st HL (Ansell et al. NEJM 2015)
 NSCLC (from left to right): Nivolumab in previously treated mNSCLC (Borghaei et al. NEJM 2015), Nivolumab in previously treated sNSCLC (Brahmer et al. NEJM 2015), Pembrolizumab in untreated NSCLC (Garon et al. NEJM 2015)
 Melanoma (from left to right): Pembrolizumab in previously treated melanoma (Robert et al. NEJM 2015), Nivolumab in untreated melanoma (Postow et al. NEJM 2015), Nivolumab for previously treated melanoma (Weber et al. Lancet Oncology 2015)
 RCC: Nivolumab for previously treated mRCC (Motzer et al. NEJM 2015)

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 20

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

PROGNOSTISCHE & PRÄDIKTIVE FAKTOREN

Prognostische (Bio)Marker

The New York Times
 Imbruvica, Drug to Treat Blood Cancer, Gains F.D.A. Approval
 \$130,000 pro Jahr!

Information über Krankheitsverlauf / Prognose, unabhängig von Therapie

Prädiktive (Bio)Marker

Information über das zu erwartende Ansprechen auf eine Therapie

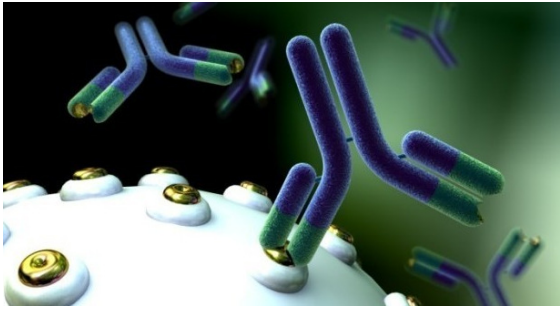
Einige Faktoren sind prognostisch & prädiktiv (p53 Status)

≈ Antibiogramm des Onkologen

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 21

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Antikörper

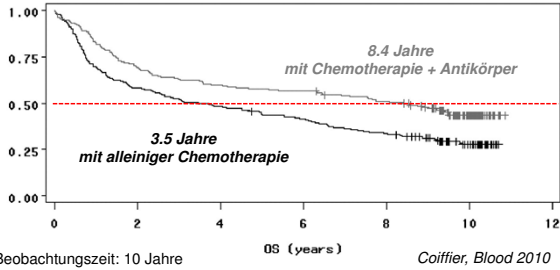


Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 22

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

VERBESSERTER PROGNOSE DURCH ANTIKÖRPER

RITUXIMAB !



Beobachtungszeit: 10 Jahre Coiffier, Blood 2010

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 23

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Pharmazeutische Zeitung | IFA Forum | PD-Aktivator | DACARF | **PHARMAZEITUNG**

PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG online

Die Nr. 1 für pharmazeutische Fachkreise

AUSGABE SERVICE STELLENMARKT/FOKUSMARKT NACHRICHTEN

Vom Tage | Nachrichtenarchiv | GAT 2017 | News-Guide | Zahl des Tages | Newsletter

NACHRICHTEN

Erstes Rituximab-Biosimilar im Handel

Soll kürzen ist das erste Rituximab-Biosimilar im Handel. Die Indikationsgebiete und Dosierungsempfehle von "Truxima" entsprechen denen des Originalprodukts, MabThera®. Nach es bei der Einführung des Biosimilars bei Patienten mit Monoklonale Antikörpern in München. Die europäische Arzneimittelagentur EMA hat das Biosimilar zugelassen für Patienten mit rheumatoischer Arthritis sowie in der Osteoporose beim sekundären Lymphom, beim diffusen großblättrigen B-Zell-Lymphom (DLBCL), bei chronisch lymphatischer Leukämie und bei einer Form der Darmkreislaufer.

Size matters!!!!
Molecular Weights in Daltons

Conventional Drugs	Biotechnological Medicines
Non-proteinic nature	Proteins
Aspirin 180	Insulin 5,800
Adrenalin 183	Plasmin 38,800
Doxiflirin 296	Streptozin 24,200
Paracetamol 329	Somatropin 22,000
Ketorolac 156	Erythropoietin 30,400
Abacavir 258	Rituximab 145,000
Levodopa 176	Tropisetron 16,100
Tacrolimus 304	Infliximab 145,000
Paracetamol 329	Abacavir 258,000

Innovator/Generics Innovator/Biosimilar

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 24

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

FOLLIKULÄRES LYMPHOM: RITUXIMAB ALLEINE WIRKT!

«SAKK»-Therapie: optimal sind 4 wöchentliche + 4 weitere Gaben
→ erneute Behandlung gleich effektiv wie Dauertherapie

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 25

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

ERSTBEHANDLUNG BEIM FOLLIKULÄREN LYMPHOM

SAKK 35/14
Phase II Studie, mit Skandinavien

→ Rituximab nur mit Chemotherapie bezahlt

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 26

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

WANN WIRD EINE CLL BEHANDLUNGSBEDÜRFTIG?

«Aktive Erkrankung»

- Krankheitsbedingte Beschwerden
 - Leistungsknick, B-Symptome (Nachtschweiss, Fieber, Gewichtsverlust)
- Krankheitsbedingte Zytopenien
 - Anämie und Thrombozytopenie
- Lymphadenopathie oder Splenomegalie
 - Störend bzw. rasch zunehmend
- Rasche Zunahme der Lymphozytose
 - >50% Anstieg innert 2 Monaten, Verdoppelungszeit < 6 Monate
- (Behandlungsbedürftige) Autoimmunerkrankungen
 - Steroidrefraktäre Hämolyse

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 27

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

NEUE MEDIKAMENTE ZUR BEHANDLUNG DER CLL

B-Zell Rezeptor-Hemmer
Ibrutinib (BTK)
Idelalisib (PI3k)

Anti-CD20-Antikörper
Rituximab
Obinutuzumab
Ofatumumab

T-Zellen
BITE
CAR-T Zellen

BCL2-Hemmer
Venetoclax

Stroma-Modifikation
Revlimid

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 29

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

BEHANDLUNG DER CLL

*Rituximab: verlängert Überleben
FCR = Standard für fitte PatientInnen*

Intensive Therapie (FC vs. Clb)

- besseres Ansprechen
- längere Ansprechdauer
- aber: kein Überlebensvorteil

Catovsky, Lancet 2007

Clb	Chlorambucil
FC	Fludarabine-Cyclophosphamid
FCR	+ Rituximab
B	Bendamustin
BR	+ Rituximab

Aber: FC vs. FCR

- Toxizität G3/4: 63 vs. 76%
- Hämat. Tox: 40 vs. 56%

FCR: besser & toxischer als BR

Hallek Lancet 2010; Eichhorst Lancet Oncol 2016

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 29

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

WELCHE BIOMARKER IDENTIFIZIEREN DIE UNFITTEN CLL-PATIENTINNEN

Nicht fit für FCR (gemäss Gesellschaft für geriat. Onkologie)

- Höheres Alter (z. B. \geq 65 Jahre)
- Komorbiditäten (z. B. **CIRS > 6**)
- Niereninsuffizienz (z. B. **CrCl < 70 mL/min**)

Stauder Ann Oncol 2017

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 29

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

AUCH BEIM UNFITTEN CLL-PATIENTEN BRINGEN DIE ANTI-CD20 ANTIKÖRPER DEN UNTERSCHIED

G: Obinutuzumab (Gazyvaro®) Goede NEJM 2014
R: Rituximab (Mabthera®) Hillmen Lancet 2015
O: Ofatumumab (Arzerra®)

	CLL11		COMPLEMENT
	G-C1b (n=336)	R-C1b (n=321)	O-C1b (n=217)
Alter	74 (39 - 88)	73 (40 - 90)	69 (35 - 92)
ORR (CR)	78% (21%)	65% (7%)	82% (14%)
MRD Neg.	20%	3%	8%
Med. PFS (Monate)	29.2	15.4	22.4

+ Gesamtüberlebensvorteil

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 31

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

INTRAZELLULÄR WIRKENDE SUBSTANZEN

PI3K(δ) Inhibitoren z. B. Zydelig®

BTK Inhibitoren z. B. Imbruvica®

BCL2 Inhibitoren z. B. Venclyxto®

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 32

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

WIRKSAMKEIT VON IDELALISIB (ZYDELIG®) BEI VORBEHANDELTEN LYMPHOMEN

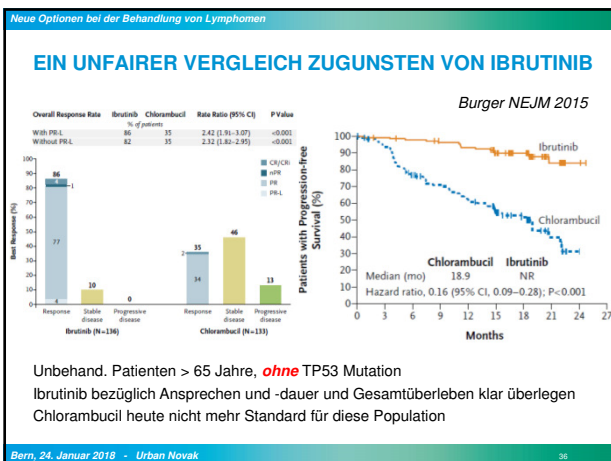
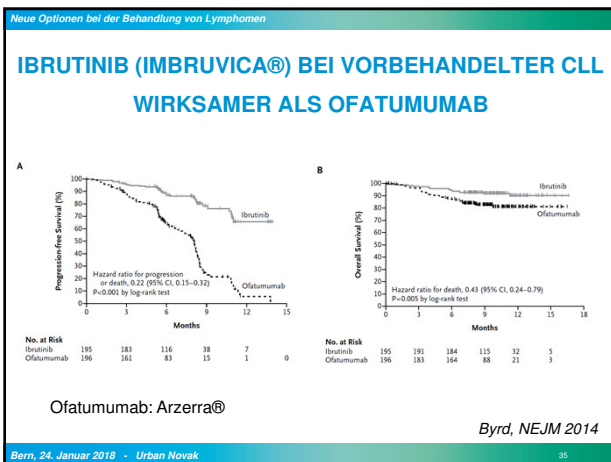
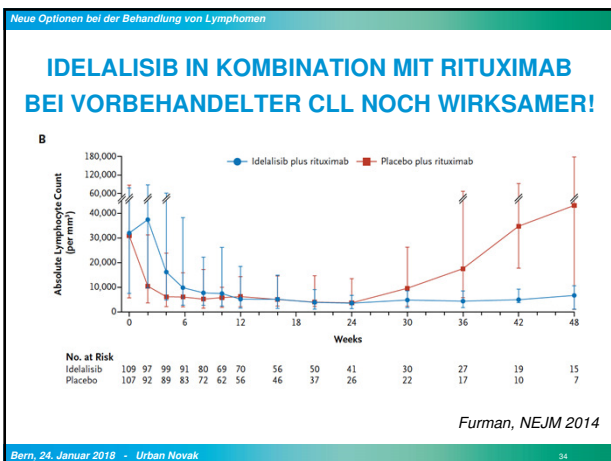
SPD of Measured Lymph Nodes (best % change from baseline)

Individual Patients (N=125)

Legend:
□ 2 Patients had no baseline evaluation
■ 1 Patient had disease progression on the basis of lymph node biopsy, no baseline evaluation
FL (N=72)
SLL (N=28)
MZL (N=15)
LPL/WM (N=10)

Gopal, NEJM 2014

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 33



Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

NEBENWIRKUNGEN VON IBRUTINIB

Da meist gut vertragen, Einnahme bis zur Progression

- Oligate vorübergehende Zunahme der Lymphozytose
- Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Husten und subfebrile Temperaturen)
- Transiente leichte Diarrhoe
- Zytopenien und Infektionen
- Arterielle Hypertonie
- Blutungsneigung (meist mild, bis 50 %)
 - Störungen der Thrombozytenfunktion
- Vorhofflimmern (5-20 %)
 - Indikation zur Antikoagulation
- Ibrutinib ist ein CYP3A4 Substrat: viele Interaktionen

und dessen Kosten!

90 Stk.	monatliche CLL-Dosis 420 mg	6663.90 CHF
120 Stk.	monatliche MCL-Dosis 560 mg	8791.50 CHF

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 37

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

VENETOCLAX WIRKT SO SCHNELL...

...dass es zu einer Überflutung des Körpers mit Zellbestandteilen kommt und die Nieren versagen (Tumorlyse)...

Roberts, NEJM 2016

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 38

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

BEHANDLUNG DER CLL MIT TP53 DELETION / MUTATION

Ansprechrate

■ CR ■ PR ■ PR-L

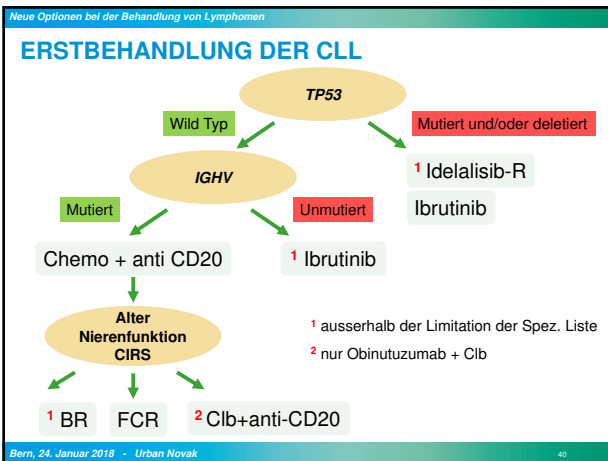
Group	Substance	CR	PR	PR-L	Total
R-Chemo	FCR	0%	35%	0%	35%
	BR	0%	7%	0%	7%
Neue Substanzen	Ibrutinib	0%	65%	13%	78%
	Ibitalimab+PR	0%	70%	8%	78%
	Venetoclax	0%	79%	0%	79%

Kein Progress nach 1 Jahr

Group	Substance	Progression-free survival
R-Chemo	FCR	18%
	BR	22%
Neue Substanzen	Ibrutinib	80%
	Ibitalimab+PR	79%
	Venetoclax	72%

Badoix Blood 2011; Fisher JCO 2011; O'Brien & Sharman ASH 2014; Byrd & Stilgenbauer ASH 2015; Farooqui Lancet Oncol 2015

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 39



Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

CLL13-STUDIE: DA IST ALLES DRIN !

Fitte CLL Patienten (CIRS ≤ 6 & normale CrCl) Keine del17p oder TP53 Mut.	Randomization	Rituximab 375 (500) mg/m ² iv Zyklus 1-6 Fludarabine 25 mg/m ² iv Zyklus 1-6 Tage 1-3 Cyclophosphamide 250 mg/m ² iv Zyklus 1-6 Tage 1-3 (or) Bendamustine 90 mg/m ² iv Zyklus 1-6, Tage 1-3	≤ 65 Jahre: FCR > 65 Jahre: BR Je 230 Patienten / Kohorte MRD-Negativität Monat 15 Progressionsfreies ÜL
		Rituximab 375 (500) mg/m ² iv Zyklus 1-6, Tag 1 Venetoclax po Zyklus 1-12, Dosis steigend bis 400 mg	
		Obinutuzumab 1000 mg iv Zyklus 1-6 Venetoclax po Zyklus 1-12, Dosis steigend bis 400 mg	

Obinutuzumab 1000 mg iv Zyklus 1-6
 Ibrutinib po 420 mg bis 36 Monate oder MRD negativ
 Venetoclax po Zyklus 1-12, Dosis steigend bis 400 mg

50 SAKK
WE BRING PROGRESS TO CANCER CARE

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 41

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Steckbrief zu den aggressiven Lymphomen

Heilbar & mit Entzündungskomponente	M. Hodgkin
Heilbar & rasch wachsend	Diffus-grosszelliges Lymphom Burkitt-Lymphom
Unheilbar, wachsend & wiederkehrend	Mantelzell-Lymphom

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 42

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

IBRUTINIB WIRKT BEIM MANTELZELL-LYMPHOM

Therapiedauer (Monate) 4 15

Rückgang der Krankheit

- teilweise
- komplett

Therapiedauer (Monate)	komplett (%)	teilweise (%)	Gesamt (%)
4	16	53	69
15	39	35	74

Kann die Wirkung von Ibrutinib **noch weiter** verbessert werden ?
 Ungenügendes Ansprechen: Veränderungen in der **NF-κB**-Signalkaskade

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 43

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

NF-κB SIGNALKASKADE EIN ANGRIFFSPUNKT BEI LYMPHOMEN

Antigene

B-Zell-Rezeptor

Lymphome

BORTEZOMIB (VELCADE®)

NF-κB

Steuerung von: Wachstum, Ausreifung

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 44

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

...IBRUTINIB und BORTEZOMIB KOMBINIEREN...

...zur Behandlung von Rückfällen des Mantelzell-Lymphoms

- weltweit einzige Studie für diese Kombination
- 55 PatientInnen nötig, um Sicherheit & Wirksamkeit zu zeigen

Schwierigkeiten:
 Seltene Erkrankung (CH: 80 neue Fälle / Jahr)
 Ibrutinib ab 07/2014 erhältlich, ab 12/2014 vergütet

Standard ↔ Studie

4 Kapseln ↔ 4 Kaps. & 2 s/c Injektionen /Woche
 Krankenkasse ↔ gratis

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 45

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

DIFFUS-GROSSZELLIGES LYMPHOM

C. Renner (adaptiert)

6 x R-CHOP-21	aalPI < 2 Jung Niedriges Risiko	Alt
	aalPI ≥ 2 ? Jung Hohes Risiko	
	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre
		6 x R-CHOP-14 + 2 x R 8 x R-CHOP-21

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

BESSER ALS R-CHOP₂₁...

- Kürzere Intervalle ? ohne Vorteil !
- Erhaltungstherapie mit Rituximab ? ohne Vorteil (♂ ?) !
- Erhaltungstherapie mit Revlimid ? evtl. von Vorteil (PFS) !
- Kontinuierliche Infusion ?
- Bestrahlung grosser Tumore ? bald rand. Evidenz !
- Intensive Behandlung für Junge ?
- ZNS Prophylaxe ? ≠ rand. Evidenz !
- Hochdosis-Therapie zu Beginn ?
- Spezielle Therapiekonzepte (Hoden, ältere) ?
- Behandlung je nach PET ? rand. Evidenz neg. !
- Zugabe eines weiteren Medikamentes ? rand. Evidenz neg. !

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak

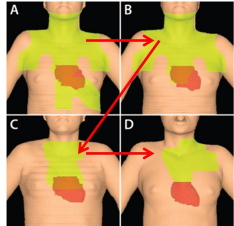
Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

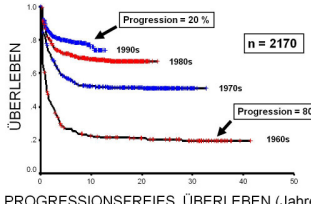
HODGKIN: EINDRÜCKLICHER FORTSCHRITT

STRAHLENTHERAPIE

1965 2015

CHEMOTHERAPIE





ÜBERLEBEN

PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN (Jahre)

Progression = 20 %

Progression = 80 %

n = 2170

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

BEHANDLUNG IN EINER STUDIE KANN BEDEUTEN...

...eine bisherige Standardbehandlung wegzulassen !

- z. B. wegen Bedenken zu Langzeitfolgen
- Studienfrage: Einbusse der Wirksamkeit ?

Weglassen der Strahlentherapie:

- Hodgkin-Lymphome (**HD-Studien**)
- Mediastinale Lymphome (**IELSG-37**)

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 49



Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

WORAN STIRBT „MAN“ NACH EINEM HODGKIN-LYMPHOM ?

— Rückfall
— Zweitumore
— Herzkreislaufprobleme

Armitage, NEJM 2010

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 50



Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

FORTGESCHRITTENES HODGKIN-LYMPHOM

Gleiche Wirkung...

2x10M/ACOPP centrally randomized FDG-PET/CT

FDG-PET-2 positiver: Arm A (1x ABACOPP), Arm B (2x ABACOPP)
 FDG-PET-2 negativer: Arm C (1x ABACOPP), Arm D (2x ABACOPP)

End of therapy AND central disease > 2.5 cm AND positive PET-RT

Time (months)	PET- vs ABACOPP (%)	PET- vs eBACOPP (%)
0	100	100
12	92.3% [89.8-94.8]	91.2% [88.5-94.0]
36	94.8% [92.8-96.8]	91.8% [89.0-94.6]
60	92.3% [89.8-94.8]	90.8% [88.0-93.6]

Untergrenze von -6% kann sicher ausgeschlossen werden

Parameter	Value
Difference	+2.2% [-0.3-4.7]
Hazard Ratio	0.88 [0.57 to 1.36]
5-year estimate (95%CI)	95.4% [93.4-97.3]
log-rank test p-value	0.006

Borchmann, Lancet Oncol 2017; Borchmann, Lancet 2017

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 51



Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

...aber weniger Nebenwirkungen durch Deeskalierung

	8x eBACOPP N=287	6x eBACOPP N=225	4x eBACOPP N=498
Organ toxicity of grade II/IV	52 22%	21 13%	31 8%
Anemia, thrombopenia or infection of grade II	103 59%	113 53%	187 38%
Treatment related mortality*	100 66%	132 63%	201 43%
P<0.001			
Onset of treatment-related mortality			
Cycle 1-4	131 47%	101 47%	208 43%
Cycle 5-6	30 30%	32 35%	
Cycle 7-8	14 8%		

Significant reduction of severe acute hematological and non-hematological toxicities

Relevant reduction of mortality for other reasons than HL

Borchmann P, EHA 2017

Of those, 6 cases recruited before amendment 2 (i.e. 8x eBACOPP)

	6/8x eBACOPP N=504 53 months	4x eBACOPP N=501 54 months
Median observation time	53 months	54 months
	%	%
AML/MDS	3 1.6%	2 0.4%
NHL	5 1.0%	8 1.6%
Solid tumor	5 1.0%	3 0.6%
Any event	18 3.6%	13 2.6%

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 52

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

BRENTUXIMAB !

GUTE OPTION BEIM VORBEHANDELTEN HODGKIN

Brentuximab Vedotin (ADC)
 Monoklonaler Antikörper gegen CD30
 Monomethyl-Auristatin E (MMAE)
 Verbindungsmolekül (Linker)

1 ADC bindet an CD30
 2 ADC-CD30-Komplex wird in Lysosomen aufgenommen
 3 MMAE wird freigesetzt
 4 MMAE hemmt die Tubulinpolymerisation
 5 G2M Zellzyklusarrest
 6 Apoptose

Beobachtungszeit: 5 Jahre

Gesamtüberleben

Zeit (Monate)

3.5 Jahre

Chen, Blood 2016

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 53

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

MAXIMALES TUMORANSPRECHEN BEI GUTER VERTRÄGLICHKEIT

12/2014

05/2015

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 54

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen


HD21-STUDIE: BRENTUXIMAB FRÜH EINSETZEN

~1'500 PatientInnen mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom

Gleiche Wirkung mit weniger Nebenwirkungen?

(Neben)wirkungen

Drug	days	BEACOPP	BrECADD
Bleomycin	8	10	
Etoposide	1-3	200	150
Doxorubicin	1	35	40
Cyclophosphamide	1	1250	1250
Vincristine	8	1.4	
Brentuximab vedotin	1		1.6
Procarbazine	1-7	100	
Prednisone	1-14	40	
Decarbazine	2-3		250
Dexamethasone	1-4		40

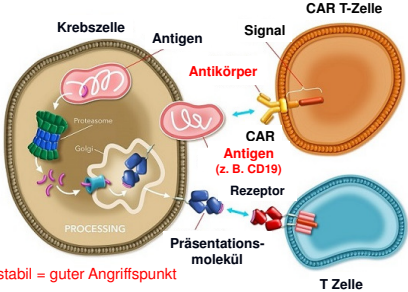


Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 55

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Chimäre Antigen Rezeptoren (CAR) T Zellen

Neuprogrammierung: T-Zelle wird zur spezifischen Killerzelle




Häufig und stabil = guter Angriffspunkt
CD19 > CD20; evtl. CD30

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 56

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Resultate mit CD19 CAR-T Zellen



Erkrankung	Patienten	Ansprechen (%)
ALL	> 100	80 – 90
CLL	> 100	40 – 60
NHL	> 380	50 – 80

May 2016 the cure is within

Erste Gentherapie wird in den USA zugelassen

Erfolg für Novartis: Die US-Gesundheitsbehörde hat die erste Gentherapie zugelassen. Novartis bezeichnet dies als Durchbruch in der Krebstherapie.

Neue Zürcher Zeitung 30.8.2017, 21:27 Uhr

Stand CLL & ALL ASCO 2016
Stand NHL 2017

CLL: Porter, NEJM 2011; Turtle JCO 2017
ALL: Maude, NEJM 2014; Grupp, NEJM 2014
MM: Garfall NEJM 2015
NHL: Schuster NEJM 2017; Neelapu NEJM 2017

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 57

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

CD19 Antigen-spez. T-Zellen in Lymphompatienten

15.10.2014

CTL Infusion:
4.11.2014

3.12.2014

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 59

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

CAR-T Zellen sind lebende Medikamente

Nature Reviews | Clinical Oncology

1. Generation 2. Generation 3. Generation

Nach der Infusion...

Tag 0 CAR Bindung und Aktivität

Tag 1 CAR-T erreichen Lymphknoten

Tag 7 Teilung / (Neben)wirkungen

...

Tag 131... bis zu 5 Jahren nachweisbar...

...theoretische Gefahr der...
unkontrollierten Vermehrung &
Schädigung von gesundem Gewebe

Casucci & Bondanza, J Cancer 2011 (adaptiert)

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 59

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Situation in Bern: JCAR017-BCM-001...

Region / Country
EU (16 sites) + Japan (2 sites) ...im Juni 2018

n = 124

Key Eligibility*

- Age ≥ 18 years
- Aggressive NHL: DLBCL, IFI, DHL/THL, FL3B, Richter's, PCNSL
- ECOG 0-2
- Post allo-HSCT if > 90 days from leukapheresis
- Prior CD19 targeted tx

*Secondary CNS invol. allowed

Open label, no randomization

NHL after ≥ 2 L
Cohort 1 n = 34

NHL TNE after 1 L
Cohort 2 n = 28

Japan
Cohort 3 n = 10

DHL/THL after 1 L
Cohort 4 n = 10

PCNSL after ≥ 1 L
Cohort 5 n = 10

Richter's transf. after ≥ 1 L
Cohort 6 n = 32

Interim Analysis
- Cohort 1 n = 10 (3 M)
- Cohort 2 n = 14 (3 M)

JCAR017 T cells 1 x 10⁶

Primary Endpoint
- ORR

Secondary Endpoints
- Expansion & persistence of JCAR017 T cells
- CR rate, DOR
- EFS, PFS, OS

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 60

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

CAR T-cells: für wen ?

R/R DLBCL Treatment Landscape

100 R/R DLBCL

- 50 transplant eligible
- 50 transplant ineligible (elder, comorbidity)
- 25 responded to chemotherapy and proceeded to transplant
- 25 transplant ineligible (nonresponsive to chemotherapy)
- 10 cured
- 15 relapsed after transplant
- 90 No available SOC chemotherapy options

Event-free probability

ASCT	Events	Median (Months)
Yes	102/180	14.4
No	36/423	5.1

SCHOLAR-1: Daten von >600 Pat.
Crump, Blood 2017

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 61

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Nachhaltige G-CSF-Wirkung braucht Zeit !

Proliferation **Differenzierung** **Reifung** **Blut**

5-7 Tage 7-10 Tage 4-5 Tage

60, einige 200, 94% gebunden 260, 100% gebunden

CFU-GM Myeloblast Promyelozyt Myelozyt Metamyelozyt Basophile Neutrophiler Segmentierter Neutrophiler

Mit G-CSF

5-7 Tage 7-10 Tage 1 Tag

Neutropenie ≠ Hauptproblem in der Onkologie
8/1000 chemotherapierte Pat.: Hospitalisation mit FN; FN-Mortalität ~8 %
(Gesteuerte) Fehlwahrnehmung: G-CSF = wirksames Supportivum, kein „Onkologikum“

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 62

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Indikationen für G-CSF

- Primär- (und weniger häufig Sekundär)prophylaxe (diverse Guidelines)
- Nach Chemotherapie zur Mobilisation peripherer Stammzellen
- evtl. nach Chemotherapie akuter Leukämien & autologe Stammzell-Transplantation
Erholung Neutrophile, ↓ Hosp. tage (Vellenga, Blood 2011 (+), Gurion Cochrane 2012 (-))

Kein Einsatz

- nach allogener Transplantation (mehr GvHD und Todesfälle, Ringden JCO 2004)
- zum priming bei AML (kein genereller Vorteil; Löwenberg NEJM 2003, Pabst Blood 2012)
- nicht während kombinierter Radio-Chemotherapie
- sekundär nach afebriler Neutropenie
- GM-CSF nicht bei Sepsis (British Crit Care 2011)


Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 63

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Nachsorge in der Onkologie

Was soll erreicht werden ?

- PatientIn
 - Bestätigung der Tumorfreiheit
 - Bessere Prognose durch Frühtherapie des Rezidivs
 - Erfassung & Behandlung bei Therapietoxizität
 - Vermittlung neuer Erkenntnisse im Nachsorge- oder Therapieplan
- Ärzt/In
 - Kontrolle der eigenen Therapieresultate (Qualität)
 - Adhärenz bei peroralen Therapien „bis zum Progress“
 - Follow-up bei klinischen Studien („events“)



Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 64

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Nachsorge bei aggressiven Lymphomen

- Prognosen haben sich über die letzten Jahre klar verbessert
- Aggressive Lymphome: auch bei Rezidiv **heilbar**
- Erste Jahre: **Rückfälle**
- Später: **Nebenwirkungen**
- 2.5 „Bilder“ / Jahr (48% CT, 15% PET, 33% beides; Abel, Leuk Lymph 2012)
- *Vorgehen für viele KollegInnen unklar*

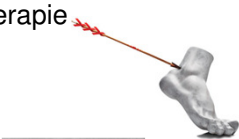


Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 65

Neue Optionen bei der Behandlung von Lymphomen

Therapieoptionen bei Lymphomen

Anspruch an „gezielte“ Therapie

- ✓ tumor-spezifisch
- ✓ hohe Ansprechrate
- ✓ wenig Nebenwirkungen

Bern, 24. Januar 2018 - Urban Novak 66

Zusammenfassung

Neue Medikamente...

- ...wirken zielgerichteter
- ...haben andere Nebenwirkungen
- ...können evtl. mehr PatientInnen heilen
- ...sind teuer!
